

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-151366

(43) 公開日 平成8年(1996)6月11日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/10		8217-4C		
A 6 1 K 31/40	A C B			
31/405	A B U			
31/495	A C F			
C 0 7 D 209/14		8217-4C		
審査請求 未請求 請求項の数 2 書面 (全 19 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平6-330796

(22) 出願日 平成6年(1994)11月25日

(71) 出願人 000104560

キッセイ薬品工業株式会社
長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 染井 正徳

石川県石川郡鶴来町曾谷町二40-3

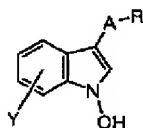
(54) 【発明の名称】 1-ヒドロキシインドール誘導体

(57) 【要約】

【目的】血小板凝集抑制作用、気管支拡張作用、血圧降下作用を有し、抗血小板剤、気管支拡張剤、高血圧治療剤として有用な新規な1-ヒドロキシインドール誘導体およびその薬理学的に許容される塩を提供する。

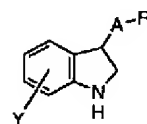
【構成】

【化1】



(Aはアルキレン基、Rはアルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールスルホニルアミノ基等、YはH、ニトロ基、アルコキシ基)で表される化合物および薬理的に許容される塩。例えば1-ヒドロキシ-Nb-メトキシカルボニルトリプタミン。

【化2】



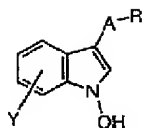
で表される2,3-ジヒドロインドール誘導体を、タングステン酸ナトリウムと過酸化水素水等の酸化剤で酸化することにより製する。

1

【特許請求の範囲】

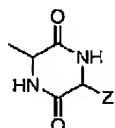
【請求項 1】 一般式

【化 1】



(式中の A は低級アルキレン基であり、R は低級アルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、ハロ低級アルカノイルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基として低級アルキル基を有していてもよいアリールスルホニルアミノ基または一般式

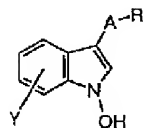
【化 2】



(式中の Z はアリール基で置換されていてもよい低級アルキル基である) で表される基であり、Y は水素原子、ニトロ基または低級アルコキシ基であり、但し R がアセチルアミノ基であり、Y が水素原子である場合は、A はエチレン基ではなく、R がメトキシカルボニル基であり、Y が水素原子である場合は、A はメチレン基ではない) で表される 1-ヒドロキシインドール誘導体およびその薬理的に許容される塩。

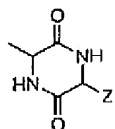
【請求項 2】 一般式

【化 3】



(式中の A は低級アルキレン基であり、R は低級アルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、ハロ低級アルカノイルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基として低級アルキル基を有していてもよいアリールスルホニルアミノ基または一般式

【化 4】



(式中の Z はアリール基で置換されていてもよい低級アルキル基である) で表される基であり、Y は水素原子、

2

ニトロ基または低級アルコキシ基である) で表される 1-ヒドロキシインドール誘導体およびその薬理的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗血小板剤。

【発明の詳細な説明】

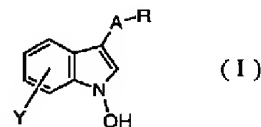
【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は医薬品として有用な 1-ヒドロキシインドール誘導体に関するものである。

【0002】 さらに詳しく述べれば、本発明は血小板凝集抑制作用、気管支拡張作用または血圧降下作用を有し、抗血小板剤、気管支拡張剤または高血圧治療剤として有用な、一般式

【0003】

【化 5】

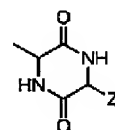


(1)

【0004】 (式中の A は低級アルキレン基であり、R は低級アルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、ハロ低級アルカノイルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基として低級アルキル基を有していてもよいアリールスルホニルアミノ基または一般式

【0005】

【化 6】



【0006】 (式中の Z はアリール基で置換されていてもよい低級アルキル基である) で表される基であり、Y は水素原子、ニトロ基または低級アルコキシ基である) で表される 1-ヒドロキシインドール誘導体に関するものである。

【0007】

【従来の技術】 インドール骨格の 1 位に水酸基を有するインドール誘導体は今までに幾つか知られているが、本発明のようなある種の置換基で置換されたアルキル基を 3 位に有する 1-ヒドロキシインドール誘導体は殆ど知られておらず、まして本発明の 1-ヒドロキシインドール誘導体が血小板凝集抑制作用、気管支拡張作用または血圧降下作用を示すことは全く知られていない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、抗血小板剤、気管支拡張剤または高血圧治療剤として有用な新規な 1-ヒドロキシインドール誘導体を提供することである。

【0009】

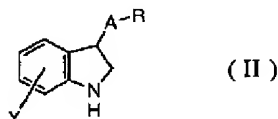
【課題を解決するための手段】本発明者らは、1-ヒドロキシインドール誘導体について鋭意研究した結果、本発明の1-ヒドロキシインドール誘導体が優れた血小板凝集抑制作用、気管支拡張作用または血圧降下作用を有しており、抗血小板剤、気管支拡張剤または高血圧治療剤として有用であるという知見を得、本発明を成すに至った。

【0010】本発明の一般式(I)で表される化合物において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、エチルメチレン基、プロピレン基等の炭素数1~6のアルキレン基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。アルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ラウロイル基、パルミトイル基、ステアロイル基等の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基をいい、低級アルカノイル基とは炭素数2~7のアルカノイル基をいい、ハロ低級アルカノイル基とは、例えば、トリフルオロアセチル基等のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子で置換された上記低級アルカノイル基をいう。また、アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基をいう。

【0011】本発明の一般式(I)で表される1-ヒドロキシインドール誘導体は一部を除き、新規な化合物であり、以下のようにして製造することができる。すなわち、本発明の化合物は、一般式

【0012】

【化7】



【0013】(式中のA、RおよびYは前記と同じ意味をもつ)で表される2,3-ジヒドロインドール化合物を、酸化剤を用いて酸化することにより容易に製造することができる。

【0014】上記製造方法において用いられる酸化剤としては、有機過酸化物、金属過酸化物あるいは過硫酸などをあげることができる。金属過酸化物は金属酸化物の

塩と過酸化物とによって反応系内で生じさせて用いるが、このような塩として、タングステン酸、モリブデン酸、バナジウム酸などの塩をあげることができ、過酸化物としては過酸化水素水をあげることができる。これらの金属酸化物の塩と過酸化物の組み合わせの中で、タングステン酸ナトリウムと過酸化水素水の組み合わせが最も好ましい。また、有機過酸化物としては、*m*-クロロ過安息香酸などをあげることができる。

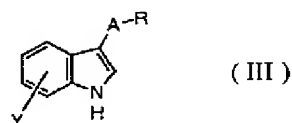
【0015】例えば、金属過酸化物は、前記一般式(I)の2,3-ジヒドロインドール化合物に対し0.05~1.0倍モルの金属酸化物の塩および1~10倍モルの過酸化物の組み合わせで用いるが、金属酸化物の塩0.2倍モル、過酸化物10倍モルの比率が最も好ましい。

【0016】上記製造方法を好適に実施するには、前記一般式(I)の2,3-ジヒドロインドール化合物を不活性有機溶媒、例えば、メタノールに溶解し、氷冷攪拌下、これに酸化剤、例えば0.2倍モルのタングステン酸ナトリウム二水和物の水溶液および10倍モルの過酸化水素水をそのまま、或いはそのメタノール溶液を加えて室温下に攪拌し、得られた化合物を常法に従って処理、精製することにより本発明の前記一般式(I)の化合物を得る。

【0017】上記製造方法において出発原料として用いられる一般式(I)の2,3-ジヒドロインドール化合物は、一般式

【0018】

【化8】



【0019】(式中のA、RおよびYは前記と同じ意味をもつ)で表されるインドール化合物を、酢酸中、シアン化水素化ホウ素ナトリウムで処理するか、またはトリフルオロ酢酸中、トリエチルシランで処理することにより得ることができる。

【0020】また、上記製造方法において出発原料として用いられる一般式(III)で表されるインドール化合物は、公知な化合物も含まれており、市販品として入手するか、文献記載の方法またはそれと同様な方法により得ることができる。

【0021】なお、本発明の一般式(I)で表される化合物のうち、ニトロ基を置換基として有する化合物は、ケミッシュェーベリヒテ(Chem. Ber.), 95巻, 2205~2211ページ, 1962年; ジャーナルオブジアメリカンケミカルソサイエティー(J. A. C. S.), 80巻, 4621~4622ページ, 1958年; ザジャーナルオブオーガニックケミストリー(J. O. C.), 22巻, 84~8

5 ページ, 1957年; ザ ケミストリー オブインドールズ (THE CHEMISTRY OF INDOLES), Richard. J. Sundberg 著, ACADEMIC PRESS INC. 出版, 1970年等の文献および書籍記載の方法またはそれと同様の方法により、製造工程の途中でニトロ基の導入を行うか、相当する中間体であるニトロ化合物を形成した後、当該化合物を用いて常法に従い反応を行うか、または最後にニトロ基の導入を行うことにより製造することもできる。

【0022】本発明の一般式 (I) で表される化合物は、ウサギの多血小板プラズマを用いたアラキドン酸により惹起される *in vitro* の血小板凝集抑制作用測定試験において、概ね0.3~4.0 μ Mの濃度で血小板の凝集を50%抑制する活性を示した。例えば、シロスタゾールが約3.10 μ Mの濃度で血小板の凝集を50%抑制したのに対し、1-ヒドロキシ-Nb-メトキシカルボニルトリプタミンおよびメチル 1-ヒドロキシインドール-3-プロピオネートは約0.32 μ Mの濃度で血小板の凝集を50%抑制した。また、同様に、1-ヒドロキシ-Nb, Nb-ジメチルトリプタミンは約2.90 μ Mの濃度で、1-ヒドロキシ-6-ニトロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンは約3.31 μ Mの濃度で、1-ヒドロキシ-Nb-アセチルトリプタミンは約3.40 μ Mの濃度でそれぞれ血小板の凝集を50%抑制した。このように、本発明の化合物は優れた血小板凝集抑制作用を有しており、抗血小板剤として有用な化合物である。

【0023】37℃で栄養水 (physiological salt solution) 中に懸垂した摘出モルモット気管を用い、1gの静止張力 (resting tension) 下で、本発明の一般式 (I) で表される化合物の気管平滑筋の弛緩作用を測定した。その結果、0.3 μ g/mlのエピネフリンにより誘発される最大弛緩に対し、例えば、1-ヒドロキシ-Nb-アセチルトリプタミンは、10 μ g/mlでは90%、3 μ g/mlでは50%気管平滑筋を弛緩させる作用を示した。このように、本発明の化合物は優れた気管支拡張作用を有しており、気管支拡張剤として有用な化合物である。

【0024】本発明の一般式 (I) で表される化合物の血圧降下作用は、収縮期の血圧が180~220 mmHgの無麻酔下の自然発症高血圧ラット (SHR) を用いて試験した。その結果、例えば、1-ヒドロキシ-Nb-アセチルトリプタミンは、100 mg/kg経口投与1、2および4時間後、32±1℃の温度制御下で投与前の血圧に対しそれぞれ25%、26%、22%血圧を降下させた。このように、本発明の化合物は優れた血圧降下作用を有しており、高血圧治療剤として有用な化合物である。

【0025】本発明の前記一般式 (I) の化合物のうち、不斉炭素原子を有する化合物については、R配置の化合物、S配置の化合物またはそれらの混合物のいずれを使用してもよい。

【0026】本発明の前記一般式 (I) の化合物において、置換基Rとしては、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキル基で置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基等が好ましく、具体的には、1-ヒドロキシ-Nb-メトキシカルボニルトリプタミン、メチル 1-ヒドロキシインドール-3-プロピオネート、メチル 1-ヒドロキシインドール-3-ブチレート、1-ヒドロキシ-Nb-(4-メチルベンゼンスルホニル) インドール-3-メタンアミン、4-(1-ヒドロキシインドール-3-イル) ブチル アセテート等を挙げることができる。

【0027】本発明の一般式 (I) で表される化合物は、常法に従い、その薬理学的に許容される塩とすることができる。これらの塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等のような無機塩基との塩を挙げることができる。これらの薬理学的に許容される塩もフリー体と同様な血小板凝集抑制作用、気管支拡張作用または血圧降下作用を示し、抗血小板剤、気管支拡張剤または高血圧治療剤として有用である。

【0028】本発明の前記一般式 (I) で表される1-ヒドロキシインドール誘導体およびその塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。

【0029】これらの医薬品組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などの医薬品添加物と適宜混合し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

【0030】例えば、錠剤は、本発明の化合物またはその塩に必要な応じ、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を加え、常法に従い打錠して錠剤とする。錠剤はまた必要な応じ、コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠等にすることができる。

【0031】本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は非常に安全性の高いものであり、例えば、1-ヒドロキシ-Nb-アセチルトリプタミンをマウスに300 mg/kg経口投与または100 mg/kg腹腔内投与した急性毒性試験において、72時間後死亡例は認められなかった。

【0032】その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.1~1000 mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.01~1000 mgの範囲内で投与される。

50 【0033】

【実施例】本発明の内容を以下の参考例および実施例でさらに詳細に説明する。なお、各参考例および実施例の化合物の融点はすべて未補正である。

【0034】2, 3-ジヒドロインドール誘導体の一般合成法

A法：トリエチルシランを、あらかじめインドール誘導体をトリフルオロ酢酸に溶かして調製した溶液に加え、参考例記載の時間、室温下または加熱下に攪拌を続けた。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣に水酸化ナトリウム水溶液または炭酸水素ナトリウム水溶液を加えるか、または水を加えた後、氷冷水酸化ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性にした後、メチレンクロリド-メタノール（95：5，v/v）を用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧下留去して得られた粗生成物を、参考例記載の溶出溶媒を用いて、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行った。

【0035】B法：シアン化水素化ホウ素ナトリウムを、あらかじめインドール誘導体を酢酸に溶かして調製した溶液に加え、参考例記載の時間、室温下で攪拌を続けた。反応液に水を加え、氷冷水酸化ナトリウムを加*

無色オイル

IR (film) : 3315, 2425, 2345, 1699, 1531, 1489, 1464, 1250, 1026,

⁻¹
747 cm

¹
H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.72-1.79 (1H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 3.20-3.37 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (1H, t, J=8.6 Hz), 4.84 (1H, br s), 6.66 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.74 (1H, dt, J=0.9 and 7.7 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.7 Hz)

High resolution MS

m/z: Calcd for C₁₂H₁₆N₂O : 220.1211; Found: 220.1202

【0038】参考例2. 2, 3-ジヒドロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンの合成

一般合成法のA法に於て、4.10mlのトリエチルシラン、5.4570gのNb-トリフルオロアセチルトリプタミン、200mlのトリフルオロ酢酸を用いて、55℃で1時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアル

*えて中性にした後、メチレンクロリド-メタノール（95：5，v/v）を用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧下留去して得られた粗生成物を、参考例記載の溶出溶媒を用いて、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行った。

【0036】参考例1. 2, 3-ジヒドロ-Nb-メトキシカルボニルトリプタミンの合成

一般合成法のA法に於て、0.22mlのトリエチルシラン、250.3mgのNb-メトキシカルボニルトリプタミン、10mlのトリフルオロ酢酸を用いて、55℃で2時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、後処理後、得られた粗生成物を、メチレンクロリド-メタノール（97：3，v/v）を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い精製して、236.9mg（94%）の2, 3-ジヒドロ-Nb-メトキシカルボニルトリプタミンを得た。

【0037】

カリ性（pH8.0）にし、後処理後、得られた粗生成物を、メチレンクロリド-メタノール（99：1，v/v）を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い精製して、5.2551g（96%）の2, 3-ジヒドロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンを得た。

【0039】

9

10

融点: 107.5-108.5°C (無色プリズム晶、ベンゼンから再結晶)

IR (KBr): 3340, 1698, 1557, 1216, 1205, 1168, 747 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.85-1.92 (1H, m), 1.99-2.04 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.29 (1H, dd, $J=9.4$ and 4.4 Hz), 3.42-3.47 (1H, m), 3.54-3.61 (1H, m), 3.74 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 6.73 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.80 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.09 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=7.8$ Hz)

High resolution MS

 m/z : Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_3$: 258.0979; Found: 258.0967

【0040】参考例3. 2, 3-ジヒドロ-Nb-プロピルトリプタミンの合成

一般合成法のA法に於て、0.57mlのトリエチルシラン、238.7mgのNb-プロピルトリプタミン、30mlのトリフルオロ酢酸を用いて、55~60°Cで4時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性に*

*し、後処理後、得られた粗生成物を、メチレンクロリド-メタノール-29%アンモニア水(46:5:0.5, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体するカラムクロマトグラフィーを行い精製して、223.2mg(93%)の2, 3-ジヒドロ-Nb-プロピルトリプタミンを得た。

【0041】

無色オイル

IR (film): 2960, 2920, 2875, 1609, 1486, 1461, 1350, 1312, 1246,

741 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.52 (2H, sex, $J=7.3$ Hz), 1.71-1.79 (1H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 3.23 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 3.31-3.37 (1H, m), 3.69 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.72 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.3$ Hz).

High resolution MS

 m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$: 204.1625; Found: 204.1634

【0042】参考例4. 2, 3-ジヒドロ-Nb-バルミトイルトリプタミンの合成

一般合成法のA法に於て、234.3mgのトリエチルシラン、402.3mgのNb-バルミトイルトリプタミン、33mlのトリフルオロ酢酸を用いて、60~65°Cで3時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアル

カリ性にし、後処理後、得られた粗生成物を、メチレンクロリド-メタノール(99:1, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い精製して、395.9mg(98%)の2, 3-ジヒドロ-Nb-バルミトイルトリプタミンを得た。

【0043】

融点: 85.0-87.0°C (無色プリズム晶、メタノールから再結晶)

IR (KBr): 3380, 3300, 2915, 2850, 1640, 1610, 1545, 1490, 1465, 1435,

745, 725, 682 cm^{-1}

11

12

¹
H-NMR (CD₃OD)

δ: 0.89 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.25-1.34 (24H, m), 1.57-1.64 (2H, m),
1.69 (1H, ddt, J=13.6, 7.0, and 8.8 Hz), 1.99 (1H, ddt, J=13.6,
5.1, and 7.0 Hz), 2.18 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.16 (1H, dd, J=8.8
and 7.0 Hz), 3.22-3.26 (1H, m), 3.28 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.62
(1H, t, J=8.8 Hz), 6.66 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.69 (1H, td, J=7.2
and 1.6 Hz), 6.98 (1H, br t, J=7.2 Hz), 7.08 (1H, br d, J=7.2
Hz)

⁺
MS m/z: 400 (M)

Anal. Calcd for C₂₆H₄₄N₂:
C, 77.94; H, 11.07; N, 6.99;

Found: C, 78.01; H, 11.06; N, 6.88

【0044】参考例5. 4-(2, 3-ジヒドロインドール-3-イル)ブチル アセテートの合成
一般合成法のB法に於て、2.2765gのシアニ化水素化ホウ素ナトリウム、1.6361gの4-(インドール-3-イル)ブチル アセテート、50mlの酢酸を使用して、室温下4時間攪拌を続けた。後処理後、得*
無色オイル

IR (film): 3375, 2935, 2860, 1730, 1610, 1485, 1460, 1362, 1240, 1030,

⁻¹
745 cm

¹
H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.41-1.51 (2H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.64-1.73 (2H, m),
1.81-1.88 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.76 (1H, br s, 重水添加で消失),
3.21 (1H, dd, J=8.0 and 7.5 Hz), 3.23-3.31 (1H, m), 3.69 (1H, t,
J=8.4 Hz), 4.08 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.66 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.73
(1H, t, J=7.5 Hz), 7.03 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.08 (1H, d, J=7.5
Hz).

High resolution MS

m/z: Calcd for C₁₄H₁₉N₂O : 233.1414; Found: 233.1413

【0046】参考例6. (3S, 6S)-3-ベンジル-6-(3RS)-2, 3-ジヒドロインドール-3-イルメチル)-2, 5-ピペラジンジオンの合成
一般合成法のA法に於て、0.097mlのトリエチルシラン、101.5mgの(3S, 6S)-3-ベンジル-6-(インドール-3-イルメチル)-2, 5-ピペラジンジオン、3mlのトリフルオロ酢酸を用いて、65℃で3時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、後処理後、得られた粗生成物を、メチレン

*られた粗生成物を、酢酸エチルエステル-ヘキサン(1:5, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い精製して、1.4153g(86%)の4-(2, 3-ジヒドロインドール-3-イル)ブチル アセテートを得た。

【0045】

クロリド-メタノール(95:5, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い精製すると、96.7mg(95%)の(3S, 6S)-3-ベンジル-6-(3RS)-2, 3-ジヒドロインドール-3-イルメチル)-2, 5-ピペラジンジオンを、インドール3位に関する立体異性体の1:1混合物として得た。

【0047】それぞれの立体異性体(立体異性体aおよび立体異性体b)は、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(46:2:0.2, v/v)を溶出溶

13

14

媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを繰り返し行うことにより分離できたが、次の1-ヒドロキシインドールへの酸化は、この1:1混合物をそのまま使用した。

【0048】

*

IR (film): 3362, 3184, 3020, 2970, 2869, 1664, 1607, 1583, 1550, 1323,

743 cm^{-1}

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.62 (1H, ddd, J=13.9, 9.7, and 4.2 Hz), 1.36 (1H, ddd, J=13.9, 9.0, and 4.0 Hz), 2.92 (1H, dd, J=9.2 and 5.5 Hz), 2.97 (1H, dd, J=13.7 and 4.8 Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.31 (1H, dd, J=13.7 and 4.8 Hz), 3.42 (1H, t, J=9.2 Hz), 3.53 (1H, ddd, J=9.7, 4.0, and 1.1 Hz), 4.33 (1H, ddd, J=4.8, 4.0, and 1.1 Hz), 6.63 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.69 (1H, td, J=7.9 and 1.1 Hz), 6.92 (1H, ddd, J=8.1, 7.0, and 1.0 Hz), 6.98 (1H, ddd, J=7.9, 7.3, and 1.1 Hz), 7.22-7.25 (2H, m), 7.28-7.37 (3H, m)

High resolution MS

m/z: Calcd for C₂₀H₂₁N₃O : 335.1633; Found: 335.1639

【0049】

立体異性体 b : 無色オイル

$[\alpha]_D^{22}$ -84.5° (c=0.3, DMF)

IR (film): 3349, 3170, 3037, 2967, 2870, 1668, 1610, 1456, 1326, 1246,

1096, 746 cm^{-1}

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.64 (1H, dt, J=13.9, and 8.1 Hz), 1.36 (1H, dt, J=13.9 and 6.2 Hz), 2.87 (1H, dd, J=9.2 and 6.6 Hz), 2.97 (1H, dd, J=13.6 and 4.8 Hz), 3.04-3.11 (1H, m), 3.31 (1H, dd, J=13.6 and 3.9 Hz), 3.45 (1H, t, J=9.2 Hz), 3.81 (1H, ddd, J=8.1, 6.2, and 1.1 Hz), 4.34 (1H, ddd, J=4.8, 3.9, and 1.1 Hz), 6.61 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.66 (1H, td, J=7.7 and 1.1 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.96

(1H, t, J=7.7 Hz), 7.21-7.25 (3H, m), 7.29-7.33 (2H, m)

High resolution MS

m/z: Calcd for C₂₀H₂₁N₃O : 335.1633; Found: 335.1627

【0050】参考例7. (3S, 6S)-6-(3R, 5S)-2, 3-ジヒドロインドール-3-イルメチル)-3-イソブチル-2, 5-ピペラジンジオンの合成

一般合成法のA法に於て、0.11mlのトリエチルシ

ラン、99.4mgの(3S, 6S)-6-(インドール-3-イルメチル)-3-イソブチル-2, 5-ピペラジンジオン、3mlのトリフルオロ酢酸を用いて、60℃で15時間加熱攪拌した。さらに0.22mlのト

15

リエチルシランを加えて60℃で2時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、後処理後、得られた粗生成物を、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(46:2:0.2, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い精製すると、82.6g(83%)の(3S, 6*

無色オイル

IR (film): 3350, 3027, 1665, 1605 cm^{-1}

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.63-1.70 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 1.97 (1H, ddd, J=13.7, 8.6, and 7.5 Hz), 2.09-2.20 (2H, m), 2.33 (1H, ddd, J=13.7, 6.0, and 5.3 Hz), 3.19-3.24 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J=9.1 and 8.6 Hz), 3.70 (1H, dd, J=9.1 and 8.6 Hz), 3.88 (1H, ddd, J=8.6, 4.6, and 0.9 Hz), 3.94 (2H, ddd, J=9.1, 4.6, and 0.9 Hz), 4.06 (1H, ddd, J=6.8, 6.0, and 0.9 Hz), 6.67-6.74 (4H, m), 6.98-7.03 (2H, m), 7.10-7.13 (2H, m)

MS m/z: 301 (M^+)

【0052】参考例8. 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンの合成
200.2mgの2, 3-ジヒドロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンを濃硫酸9mlに溶かした溶液に、74.1mgの硝酸ナトリウムを氷冷下に加え、0℃で30分間攪拌した。反応液を氷水に注いだ後、2Nの水酸化ナトリウム水溶液でpH7.0に調節してメチレンクロリド抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無※

*S)-6-(3RS)-2, 3-ジヒドロインドール-3-イルメチル)-3-イソブチル-2, 5-ピペラジンジオンを、インドール3位に関する立体異性体の1:1混合物として得た。次の1-ヒドロキシインドールへの酸化は、この1:1混合物をそのまま使用した。
【0051】

※水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧下留去して得られた粗生成物を、メチレンクロリド-メタノール(98:2, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い精製して、232.7mg(99%)の2, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンを得た。

【0053】

融点: 120.0-121.0℃(橙色針状品、メチレンクロリド-ヘキサンから再結晶)

IR (KBr): 3285, 1704, 1563, 1520, 1505, 1339, 1208, 1185, 1163,

737 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.87-1.94 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 3.33-3.55 (4H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 6.64 (1H, br s), 7.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.5 and 2.4 Hz)

High resolution MS

m/z: Calcd for C₁₂H₁₂F₃N₃O: 303.0830; Found: 303.0822

【0054】参考例9. 2, 3-ジヒドロ-Nb-(4-メチルベンゼンスルホニル)インドール-3-メタン

17

アミン

一般合成法のB法に於て、247.7mgのシアン化水素化ホウ素ナトリウム、201.8mgのNb-(4-メチルベンゼンスルホニル)インドール-3-メタンアミン、10mlの酢酸を使用して、室温下5時間攪拌を続けた。後処理後、得られた粗生成物を、酢酸エチルエ*
無色オイル

IR (film): 3280, 2860, 1607, 1488, 1463, 1312, 1151, 1090, 813 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
3

δ : 2.42 (3H, s), 3.11-3.22 (2H, m), 3.47 (1H, dd, $J=9.0$ and 4.9Hz),
3.44-3.49 (1H, m), 3.66 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 4.74 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$,
重水添加で消失), 6.69 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.72 (1H, td, $J=7.3$ and
1.0 Hz), 7.01 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.07 (1H, td, $J=7.8$ and 1.0Hz),
7.28 (2H, br d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.69 (2H, dm, $J=8.0\text{Hz}$)

$^+$
MS m/z : 302 (M)

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$:

C, 63.55; H, 6.00; N, 9.26;

Found: C, 63.45; H, 6.04; N, 9.16

18

*ステルーヘキサン (1:1, v/v) を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い精製して、144.3mg (71%) の2, 3-ジヒドロ-Nb-(4-メチルベンゼンスルホニル)インドール-3-メタンアミンを得た。
【0055】

【0056】1-ヒドロキシインドール誘導体の一般合成法

タングステン酸ナトリウム二水和物 (0.2倍モル) を水に溶かした水溶液を、あらかじめ2, 3-ジヒドロインドール誘導体をメタノールに溶かして調製した溶液に加えた。得られた混合液に氷冷攪拌下、過酸化水素水 (10倍モル) をそのまま、或いはメタノールに溶かして加えた。さらに室温下実施例記載の時間攪拌を続けた。反応液に水を加え、メチレンクロリド-メタノール (95:5, v/v) を用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧下留去して得られた粗生成物を、実施例記載の溶出溶媒または展開溶媒を用いて、シリカゲル又はアルミナを担体とするカラムクロマトグラフィーまたは分取用薄層クロマトグラフィーを行った。

【0057】実施例1. 1-ヒドロキシ-Nb-トリフルオロアセチルインドール-3-メタンアミンの合成
一般合成法に於て、83.5mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、3.0mlの水、309.0mgの2, 3-ジヒドロ-Nb-トリフルオロアセチルインドール-3-メタンアミン、30.0mlのメタノール、1.10mlの35%過酸化水素水をそのまま使用して、室温下 (22°C) 30分間攪拌を続けた。後処理後得られた粗生成物を、エーテル-ヘキサン (1:1, v/v) を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行ったところ、極性の低いフラクションから、1-ヒドロキシ-Nb-トリフルオロアセチルインドール-3-メタンアミンが213.6mg (65%)、極性の高いフラクションから、回収原料が54.3mg (18%) 得られた。

40 【0058】

19

20

融点: 123.5~124.5 °C (無色針状晶、メチレンクロリドから再結晶)

IR (KBr): 3390, 3305, 1694, 1566, 1541, 1353, 1252, 1206, 1178, 1169,

1151, 1103, 755, 747, 682 cm^{-1} ¹
H-NMR (CD₃OD) δ : 4.59 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J=8.0 and 0.9 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.0 and 0.9 Hz), 7.28 (1H, s), 7.38 (1H, ddd, J=8.0, 0.9, and 0.7 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.0, 0.9, and 0.7 Hz)

High resolution MS

m/z: Calcd for C₁₁H₉N₃O₂: 258.0614; Found: 258.0610【0059】実施例2. Nb-アセチル-1-ヒドロキシ
シインドール-3-メタンアミンの合成一般合成法に於て、149.8mgのタングステン酸ナ
トリウム二水和物、4.5mlの水、428.8mgの
Nb-アセチル-2, 3-ジヒドロインドール-3-メ
タンアミン、40.0mlのメタノール、2.574g
の30%過酸化水素水を5.0mlのメタノールに溶か*して使用し、室温下(23°C)25分間攪拌を続けた。
後処理後、得られた粗生成物を、酢エチルエステル-ヘ
キサン(2:1, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲ
ルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い、30
2.5mg(66%)のNb-アセチル-1-ヒドロキシ
シインドール-3-メタンアミンを得た。

融点: 132.5~133.0 °C (無色プリズム晶、メチレンクロリドから再結晶)

IR (KBr): 3300, 2800, 1605 (broad), 1545, 1440, 1359, 1247, 1103,

1005, 718 cm^{-1} ¹
H-NMR (5% CD₃OD in CDCl₃) δ : 1.96 (3H, s), 4.49 (2H, s), 7.08 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.18 (1H, br s), 7.22 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.44 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.5 Hz)Anal. Calcd for C₁₁H₁₂N₂O₂ · 1/8 H₂O:

C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72;

Found: C, 64.15; H, 5.79; N, 13.60

MS m/z: 204 (M^+)【0061】実施例3. 1-ヒドロキシ-Nb, Nb-
ジメチルトリプタミンの合成一般合成法に於て、132.5mgのタングステン酸ナ
トリウム二水和物4.0mlの水、378.9mgの
2, 3-ジヒドロ-Nb, Nb-ジメチルトリプタミ
ン、40.0mlのメタノール、2.0mlの35%過
酸化水素水をそのまま使用して、室温下(22°C)20
分間攪拌を続けた。後処理後得られた粗生成物を、メタ
ノール-水から再結晶して、153.0mgの1-ヒドロキシ-Nb, Nb-ジメチルトリプタミンを無色針状
晶として得た。母液を、クロロホルム-メタノール-2
9%アンモニア水(46:5:0.5, v/v)を溶出
溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグ
ラフィーを行ったところ、極性の低いフラクションから
19.1mg(5%)の原料回収が、極性の高いフラク
ションからは、さらに70.5mgの1-ヒドロキシ-
Nb, Nb-ジメチルトリプタミンが得られた。

【0062】

21

22

総収量 (総収率) : 223.5 mg (55%)

融点: 179.5-180.0°C (無色針状晶、メタノール-水から再結晶)

IR (KBr): 2415, 1470, 1447, 1320, 1226, 838, 737 cm^{-1} UV λ_{max} MeOH nm (log e) : 292 (3.62), 223 (4.48)¹
H-NMR (CD₃OD) δ : 2.35 (6H, s), 2.64-2.68 (2H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 6.99 (1H, dt, J=0.9 and 8.1 Hz), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, dt, J=0.9 and 8.1 Hz), 7.34 (1H, dt, J=8.1 and 0.9 Hz), 7.50 (1H, dt, J=8.1 and 0.9 Hz)Anal. Calcd for C₁₂H₁₆N₂O:

C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71;

Found: C, 70.35; H, 8.04; N, 13.66

MS m/z: 204 (M^+)

【0063】実施例4. 1-ヒドロキシ-Nb-メトキシカルボニルトリプタミンの合成
 一般合成法に於て、56.1mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、1.8mlの水、185.9mgの2,3-ジヒドロ-Nb-メトキシカルボニルトリプタミン、18.0mlのメタノール、0.86mlの35%過酸化水素水をそのまま使用して、室温下(22°C)60分間攪拌を続けた。後処理後得られた粗生成物を、*

融点: 114.0-115.0°C (無色針状晶、メチレンクロリド-ヘキサンから再結晶)

UV λ_{max} MeOH nm (log e) : 295 (3.66), 225 (4.53)IR (KBr): 3380, 3190, 1698, 1533, 1267, 983, 751 cm^{-1} ¹
H-NMR (CD₃OD) δ : 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.36 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.61 (3H, s), 6.99 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.34 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=7.9 Hz)Anal. Calcd for C₁₂H₁₄N₂O₃:

C, 61.53; H, 6.02; N, 11.96;

Found: C, 61.40; H, 6.02; N, 11.90

MS m/z: 234 (M^+)

【0065】実施例5. 1-ヒドロキシ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンの合成
 一般合成法に於て、57.8mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、2.2mlの水、218.6mgの2,3-ジヒドロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミン、20.0mlのメタノール、984.0mgの35%

*メチレンクロリド-メタノール(97:3, v/v)および酢酸エチルエステル-ヘキサン(2:1, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを繰り返し行い精製して、131.5mg(67%)の1-ヒドロキシ-Nb-メトキシカルボニルトリプタミンを得た。

【0064】

5%過酸化水素水を2.0mlのメタノールに溶かして使用し、室温下(22°C)45分間攪拌を続けた。後処理後、得られた粗生成物を、メチレンクロリド-メタノール(99:1, v/v)および酢酸エチルエステル-ヘキサン(1:3, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを繰り返し

23

24

行い精製して、165.3mg (72%) の1-ヒドロキシ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンを得*た。

無色オイル 【0066】

IR (film): 3310, 2935, 1721, 1698, 1566, 1553, 1451, 1354, 1205, 1098,

1008, 741 cm^{-1}

¹H-NMR (5% CD₃OD in CDCl₃)

δ : 2.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.62 (2H, q, J=6.6 Hz), 7.07 (1H, s),
7.08 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, br s),
7.44 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.0 Hz)

High resolution MS

m/z: Calcd for C₁₂H₁₁F₃N₃O: 272.0772; Found: 272.0779

【0067】実施例6. 1-ヒドロキシ-Nb-プロピルトリプタミンの合成

一般合成法に於て、101.0mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、3.0mlの水、310.5mgの2,3-ジヒドロ-Nb-プロピルトリプタミン、30.0mlのメタノール、1.3mlの35%過酸化水素水をそのまま使用して、室温下(19℃)15分間攪拌を続けた。後処理後、得られた粗生成物を、クロロホルム※

※ルム-メタノール-29%アンモニア水を溶出溶媒として、その混合比を46:5:0.5(v/v)から100:20:2まで変化させ、徐々に極性をあげて、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い精製して、190.0mg(57%)の1-ヒドロキシ-Nb-プロピルトリプタミンを得た。

【0068】

融点: 147.0-148.0℃(無色針状品、メタノールから再結晶)

IR (KBr): 2960, 2840, 1970, 1515, 1447, 1343, 1322, 1221, 1089, 785,

734 cm^{-1}

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52 (2H, sext, J=7.3 Hz), 2.63 (2H, m),
2.92-2.96 (4H, m), 6.96 (1H, dd, J=8.0 and 1.1 Hz), 7.09
(1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.0 and 1.1 Hz), 7.37 (1H, ddd, J=8.0,
1.1, and 0.7 Hz), 7.50 (1H, ddd, J=8.0, 1.1, and 0.7 Hz)

Anal. Calcd for C₁₃H₁₈N₂O · 1/8 H₂O:

C, 70.80; H, 8.34; N, 12.70;

Found: C, 70.91; H, 8.29; N, 12.70

MS m/z: 218 (M⁺)

【0069】実施例7. Nb-パルミトイル-1-ヒドロキシトリプタミンの合成

一般合成法に於て、8.8mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、1.0mlの水を用い、50.1mgの2,3-ジヒドロ-Nb-パルミトイルトリプタミンは、7.0mlのメタノールと2.0mlのメチレンクロリドの混合溶媒に溶かし、134.9mgの35%過酸化水素水を1.0mlのメタノールに溶かして使用

し、室温下(25℃)1時間攪拌を続け、後処理後、得られた粗生成物を、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(46:3:0.3, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを繰り返して精製して、25.7mg(50%)のNb-パルミトイル-1-ヒドロキシトリプタミンを得た。

【0070】

25

26

融点: 76.5-77.5°C (無色プリズム晶、メタノールから再結晶)

IR (KBr): 3316, 2989, 1619, 1554, 1472, 1212, 1094, 735 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.89 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.25-1.31 (24H, br s), 1.55 (2H, quint, $J=7.0$ Hz), 2.13 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.90 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.44 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 6.98 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$:

C, 75.31; H, 10.21; N, 6.76;

Found: C, 75.06; H, 10.64; N, 6.69

High resolution MS

 m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$: 414.3244; Found: 414.3247

【0071】実施例 8. 4-(1-ヒドロキシインドール-3-イル)ブチル アセテートの合成 20*として使用し、室温下(26°C) 20分間攪拌を続けた。後処理後、得られた粗生成物を、酢酸エチルエステル-ヘキサン(1:3, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い、6リウム二水和物、1.0mlの水、113.8mgの4-(2,3,ジヒドロインドール-3-イル)ブチル アセテート、8.0mlのメタノール、559.6mg 8.8mg(57%)の4-(1-ヒドロキシインドール-3-イル)ブチル アセテートを得た。
の30%過酸化水素水を1.0mlのメタノールに溶か* 【0072】

融点: 64.0-65.0°C (無色プリズム晶、メチレンクロリド-ヘキサンから再結晶)

IR (KBr): 3245, 2960, 1707, 1368, 1271, 1044, 738 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 1.66-1.78 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.08 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.97 (1H, ddd, $J=8.1, 7.1, \text{and } 1.0$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.12 (1H, ddd, $J=8.1, 7.1, \text{and } 1.0$ Hz), 7.33 (1H, dt, $J=8.1 \text{ and } 1.0$ Hz), 7.48 (1H, dt, $J=8.1 \text{ and } 1.0$ Hz)

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$:

C, 67.99; H, 6.93; N, 5.66;

Found: C, 68.08; H, 6.99; N, 5.69

MS m/z : 247 (M^+).

【0073】実施例 9. メチル 1-ヒドロキシインドール-3-プロピオネートの合成 1時間攪拌を続けた。後処理後、得られた粗生成物を、酢酸エチルエステル-ヘキサン(1:3, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルおよびアルミナを担体とするカラムクロマトグラフィーをそれぞれ行い精製して、1一般合成法に於て、154.6mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、5.0mlの水、456.9mgのメチル-2,3-ジヒドロインドール-3-プロピオネート、50.0mlのメタノール、2.55mlの35%過酸化水素水をそのまま使用して、室温下(26°C) 50 08.8mg(22%)のメチル 1-ヒドロキシインドール-3-プロピオネートを得た。
【0074】

27

淡黄色オイル

28

IR (film): 3300, 2910, 1710, 1440, 1350, 1205, 1095, 1010, 738 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)
3

δ : 2.68 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.03 (2H, dt, $J=7.3$ and 0.7 Hz), 3.63 (3H, s), 6.99 (1H, ddd, $J=8.1$, 7.1, and 0.9 Hz), 7.06 (1H, s), 7.13 (1H, ddd, $J=8.1$, 7.1, and 0.9 Hz), 7.33 (1H, dt, $J=8.1$ and 0.9 Hz), 7.49 (1H, dt, $J=8.1$ and 0.9 Hz)

High resolution MS

m/z : Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 219.0891; Found: 219.0891

【0075】実施例10. メチル 1-ヒドロキシインドール-3-プチレート
の合成
一般合成法に於て、199.8mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、6.0mlの水、672.2mgのメチル 2,3-ジヒドロインドール-3-プチレート、60.0mlのメタノール、3.0mlの35%過酸化水素水をそのまま使用して、室温下(15℃)1時*20

*間攪拌を続けた。後処理後、得られた粗生成物を、酢酸エチルエステル-ヘキサン(2:5, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルおよびアルミナを担体とするカラムクロマトグラフィーをそれぞれ行い精製して、370.7mg(52%)のメチル 1-ヒドロキシインドール-3-プチレートを得た。

融点: 56.0-57.0℃(無色プリズム晶、メチレンクロリド-ヘキサンから再結

晶)

IR (KBr): 3230, 1700, 1440, 1360, 1325, 1255, 1210, 1150, 750 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)
3

δ : 1.96 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.35 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.61 (3H, s), 6.98 (1H, ddd, $J=8.1$, 7.1, and 0.9 Hz), 7.04 (1H, s), 7.12 (1H, ddd, $J=8.1$, 7.1, and 0.9 Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.1$ Hz)

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$:

C, 66.93; H, 6.48; N, 6.01;

Found: C, 66.93; H, 6.50; N, 6.01

【0077】実施例11. (3S, 6S)-3-ベンジル-6-(1-ヒドロキシインドール-3-イルメチル)-2,5-ピペラジンジオンの合成

一般合成法に於て、6.0mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、0.6mlの水、30.0mgの(3S, 6S)-3-ベンジル-6-(3-R, S)-2,3-ジヒドロインドール-3-イルメチル)-2,5-ピペラジンジオン、4.0mlのメタノール-メチレンクロリド(1:1, v/v)、105.3mgの30%過酸化水素水を2.0mlのメタノールに溶かし

て使用し、室温下1時間攪拌を続けた。後処理後、得られた粗生成物を、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(46:2:0.2, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い、20.7mg(66.2%)の(3S, 6S)-3-ベンジル-6-(1-ヒドロキシインドール-3-イルメチル)-2,5-ピペラジンジオンを得た。

【0078】

融点: 248.0-251.0℃(分解点、無色プリズム晶、メタノール-メチレンクロ

29

30

リドから再結晶)

$[\alpha]_D^{29} -153.3^\circ$ (c=0.3, DMF)

IR (KBr): 3215, 3120, 2950, 1672, 1644, 1464, 1315, 1090, 730 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d- DMSO)
6

δ : 2.05 (1H, dd, J=13.4 and 6.8 Hz), 2.45 (1H, dd, J=14.4 and 6.1 Hz), 2.55 (1H, dd, J=13.4 and 4.9 Hz), 2.74 (1H, dd, J=14.4 and 4.9 Hz), 3.88-3.92 (1H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.00 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12-7.22 (4H, m), 7.31 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.11 (1H, br s)

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ - 1/4 H_2O :
20 19 3 3 2

C, 67.88; H, 5.55; N, 11.87;

Found: C, 67.96; H, 5.40; N, 11.75

MS m/z : 349 (M^+)

【0079】実施例 12. (3S, 6S)-6-(1-ヒドロキシインドール-3-イルメチル)-3-イソブチル-2, 5-ピペラジンジオンの合成

一般合成法に於て、10.7mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、0.9mlの水、48.7mgの(3S, 6S)-6-(3-R, S)-2, 3-ジヒドロインドール-3-イルメチル)-3-イソブチル-2, 5-ピペラジンジオン、8.0mlのメタノール-メチレンクロリド(5:3, v/v)、184.6mgの3

0%過酸化水素水を1.0mlのメタノールに溶かして使用し、室温下1時間攪拌を続けた。後処理後、得られた粗生成物を、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(46:5:0.5, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い、32.3mg(63.4%)の(3S, 6S)-6-(1-ヒドロキシインドール-3-イルメチル)-3-イソブチル-2, 5-ピペラジンジオンを得た。

【0080】

31

32

無色オイル

$$[\alpha]_D^{29} -46.6^\circ \text{ (c=0.3, DMF)}$$

$$\text{IR (film)} : 3164, 2950, 1659, 1446, 1316, 1093, 730 \text{ cm}^{-1}$$

$$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)}$$

δ : -0.03 (1H, ddd, J=13.8, 9.9 and 5.0 Hz), 0.47 (3H, d, J=6.6 Hz),
 0.61 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.77 (1H, ddd, J=13.8, 9.5 and 4.4 Hz),
 1.13-1.22 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J=14.7 and 4.6 Hz), 3.44 (1H,
 dd, J=14.7 and 3.8 Hz), 3.60 (1H, ddd, J=9.9, 4.4 and 1.1 Hz),
 4.25 (1H, ddd, J=4.6, 3.8 and 1.1 Hz), 6.99 (1H, ddd, J=8.1, 7.0
 and 1.0 Hz), 7.10 (1H, s), 7.13 (1H, ddd, J=8.1, 7.0 and
 1.0 Hz), 7.34 (1H, ddd, J=8.1, 1.0 and 0.9 Hz), 7.56 (1H, ddd,
 J=8.1, 1.0 and 0.9 Hz)

$$\text{Anal. Calcd for C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O} :$$

C, 63.83; H, 6.77; N, 13.13;

Found: C, 63.72; H, 6.70; N, 12.83

$$\text{MS m/z: } 315 \text{ (M}^+\text{)}$$

【0081】実施例13. 1-ヒドロキシ-Nb-アセチルトリプタミンの合成

一般合成法に於て、66.4mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、2.0mlの水、205.2mgのNb-アセチル-2,3-ジヒドロトリプタミン、20.0mlのメタノール、1.03mlの30%過酸化水素水をそのまま使用して、室温下(22℃)60分間攪拌*30

*を続けた。後処理後得られた粗生成物を、メチレンクロリド-メタノール(95:5, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを繰り返し行い精製して、121.5mg(55%)の1-ヒドロキシ-Nb-アセチルトリプタミンを得た。

【0082】

融点: 138.0-139.0℃(無色プリズム晶、酢酸エチルエステルから再結晶)

$$\text{UV } \lambda_{\text{max}} \text{ MeOH nm (log } \epsilon \text{)} : 295 (3.66), 281 (3.62), 225 (4.52)$$

$$\text{IR (KBr)} : 3250, 3105, 1619, 1602, 1580, 743 \text{ cm}^{-1}$$

$$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)}$$

δ : 1.89 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.43 (2H, t, J=7.3 Hz),
 6.99 (1H, dd, J=8.3 Hz), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, t, J=8.3 Hz),
 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.3 Hz)

$$\text{Anal. Calcd for C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} :$$

C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84;

Found: C, 66.02; H, 6.53; N, 12.77

$$\text{MS m/z: } 218 \text{ (M}^+\text{)}$$

【0083】実施例14. 1-ヒドロキシ-6-ニトロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンの合成

一般合成法に於て、12.9mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、0.5mlの水、51.8mgの2,

3-ジヒドロ-6-ニトロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミン、4.0mlのメタノール、193.8

33

mgの30%過酸化水素水を1.0mlのメタノールに溶かして使用し、室温下(22℃)7時間攪拌を続けた。後処理後酢酸エチルエステルで抽出して得られた粗生成物を、メチレンクロリド-メタノール(98:2, v/v)および酢酸エチルエステル-ヘキサン(1:*

融点: 198.0-199.0℃(橙色プリズム晶、メタノール-クロロホルムから再結晶)

UVλ_{max} MeOH nm (log e): 387 (3.69), 322 (3.93), 274 (4.10)

IR (KBr): 3238, 3088, 1721, 1703, 1568, 1501, 1370, 1318, 1278, 1204,

1188, 1160, 1101, 1079 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD)

δ: 3.02 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.56 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.52 (1H, s),
7.70 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.7 and 2.4 Hz), 8.31
(1H, d, J=2.4 Hz)

High resolution MS

m/z: Calcd for C₁₂H₁₀F₃N₃O: 317.0623; Found: 317.0660

【0085】実施例15. Nb-アセチル-1-ヒドロキシ-5-メトキシトリプタミンの合成
一般合成法に於て、48.9mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、1.8mlの水、173.4mgのNb-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-メトキシトリプタミン、18.0mlのメタノール、1.84mlの30%過酸化水素水をそのまま使用し、室温下(22℃)※無色オイル(比較的不安定)

*3, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを繰り返し行い精製して、42.1mg(78%)の1-ヒドロキシ-6-ニトロ-Nb-トリフルオロアセチルトリプタミンを得た。
【0084】

※10分間攪拌を続けた。後処理後得られた粗生成物を、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(46:2:0.2, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い、40.2mg(22%)のNb-アセチル-1-ヒドロキシ-5-メトキシトリプタミンを得た。
【0086】

IR (film): 3270, 1622 (br), 1550 (br), 1216, 1091 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD)

δ: 1.91 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.42 (2H, t, J=7.5 Hz),
3.82 (3H, s), 6.79 (1H, br d, J=8.0 Hz), 7.01 (1H, br s), 7.06
(1H, s), 7.23 (1H, d, J=8.0 Hz)

MS m/z: 248 (M⁺)

【0087】実施例16. 1-ヒドロキシ-Nb-(4-メチルベンゼンスルホニル)インドール-3-メタンアミンの合成
一般合成法に於て、57.4mgのタングステン酸ナトリウム二水和物、1.7mlの水、265.0mgの2,3-ジヒドロ-Nb-(4-メチルベンゼンスルホニル)インドール-3-メタンアミン、13.0mlのメタノール、957.9mgの30%過酸化水素水を

3.0mlのメタノールに溶かして使用し、室温下(26℃)30分間攪拌を続けた。後処理後得られた粗生成物を、メチレンクロリド-メタノール(99:1, v/v)を溶出溶媒として、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーを行い、186.9mg(67%)の1-ヒドロキシ-Nb-(4-メチルベンゼンスルホニル)インドール-3-メタンアミンを得た。
【0088】

35

36

融点: 133.5-135.5°C (分解点、無色針状晶、メチレンクロリド-ヘキサンから再結晶)

IR (KBr): 3380, 3310, 1394, 1320, 1158, 1017, 730 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD)

δ : 2.39 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.94 (1H, ddd, $J=8.0, 7.0$, and 1.0 Hz), 7.08 (1H, s), 7.11 (1H, ddd, $J=8.0, 7.0$, and 1.0 Hz), 7.28 (2H, m, A₂ part of A₂B₂), 7.29 (1H, dt, $J=8.0$ and 1.0 Hz), 7.39 (1H, dt, $J=8.0$ and 1.0 Hz), 7.68 (2H, m, B₂ part of A₂B₂)

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆N₂O₃ · 1/2 H₂O:

C, 59.89; H, 5.08; N, 8.73;

Found: C, 59.91; H, 5.00; N, 8.71

MS m/z : 302 (M^+)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 209/16		8217-4C		
209/18		8217-4C		
403/06	2 0 9			